



Prescription et suivi des anticoagulants oraux directs en médecine générale

Louise Giaume

► To cite this version:

Louise Giaume. Prescription et suivi des anticoagulants oraux directs en médecine générale. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01223416

HAL Id: dumas-01223416

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01223416>

Submitted on 2 Nov 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives| 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2015

N°72

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Prescription et suivi des anticoagulants oraux directs
en médecine générale

Présentée et soutenue publiquement
le 24 juin 2015

Par

Louise GIAUME

Née le 6 juillet 1987 à Clamart (92)

Dirigée par M. Le Docteur Mathieu Kerneis, PH

Jury :

M. Le Professeur Gérard Helft, PU-PH Président

M. Le Professeur Jean-Philippe Collet, PU-PH Membre

Mme Le Docteur Johanne Silvain, MCU-PH Membre

M. Le Docteur François Chhuy, MG Membre



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

REMERCIEMENTS

Au Professeur Gérard Helft

Merci d'avoir accepté de présider ce jury et de juger ce travail. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Au Professeur Jean-Philippe Collet,

Merci de participer à ce jury et de juger ce travail. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Au Docteur Johanne Silvain

Merci d'avoir accepté de juger ce travail en participant à ce jury. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Au Docteur François Chuuy,

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury, merci de ta confiance, de ton investissement et ton enseignement. Soit assuré de ma reconnaissance et de mon respect.

Au Dr Mathieu Kerneis,

Merci d'avoir accepté de participer à cette aventure, de la confiance que tu m'as accordé et du soutien que tu m'as apporté pour la réalisation de ce travail. Soit assuré de ma reconnaissance et de mon respect.

Merci à tous les médecins généralistes et aux internes qui ont accepté de participer à l'étude, vous avez été d'une aide précieuse.

Merci aux **docteurs Marion Rovani** et **Antony Lanceleur** d'avoir eu la patience et le temps de m'aider pour ce travail.

Merci à tous mes professeurs qui m'ont transmis leurs connaissances durant toute ces années.

A ma famille,

A mon père, merci de tout ce que tu m'as transmis, merci de la force et du courage incroyable que tu as eu pendant ces années éprouvantes. Merci de ton soutien, de ta confiance, de ton écoute qui m'ont permis d'arriver jusque là.

A ma mère, qui aurait été très fière.

A Octave, mon frère formidable et meilleur ami. Merci de ton soutien, de ta force. Merci de me faire partager ton génie créatif que j'admire et qui m'ouvre à d'autres perspectives.

A la famille Darleguy, Frédérique, Laure, Louise et Victor. Merci de partager notre vie, notre famille et nos sourires.

A Sylvie, Jean-Edouard, Catherine, Victor et Nina, merci de votre soutien.

A mes grands-parents qui seraient fiers de mon parcours.

A ma famille corse, Marie Paule, Josianne, merci de m'accueillir chaque année avec autant de générosité et de me permettre de garder un lien avec mes racines.

A la famille Fourcade, qui m'a épaulé, toujours et sans relâche, au cours de ces dures années de labeur.

A mes proches,

Aux amis de toujours, Anaïs, merci de cette amitié incroyable depuis tout ce temps, de ton écoute, de ta bienveillance et de ton soutien. A Laure, merci de ta fidèle amitié dans les rires et les larmes. A Nicolas, merci d'être là, toujours en finesse et en justesse.

A Marine, Laura, Aurélie, Camille, Clément, Solène, Eléna, Julien, Mathieu, Claire, Dov ; merci pour ces moments partagés et ces vacances endiablées.

Aux amis du lycée, Lisa, Laure, Fanny et Alice, merci d'être toujours là et de me faire toujours autant rire.

A Julia, rencontrée au bout du monde et qui continue à me donner goût aux voyages

Aux amis médecins, merci pour toutes ces années passées ensemble. A Marion, qui a été d'un soutien sans faille pendant ces deux dernières années, merci d'avoir été là dans les fous rires comme dans les larmes. A Aude, merci d'avoir été mon repère pendant ce semestre difficile. A Raphaël, merci de ton soutien, d'être à mes côtés, de me faire rire et d'accepter la pépite que je suis.

A mes collègues,

A l'équipe des urgences de Saint Joseph, surtout Maylis, Sadia, Mariama, Margot, Robert, merci de m'avoir accueillie, de m'avoir formée et de m'avoir autant fait aimer la médecine d'urgence.

A Marie, François, Nada et Gustave, merci de m'avoir accueillie dans vos univers et cabinets, merci de votre écoute, de votre soutien, de votre formation et des opportunités que vous m'avez offert.

A mes co internes et co externes que j'ai croisé pendant mon parcours.

A toutes les équipes avec qui j'ai eu l'honneur de travailler durant mes études, merci de ce que vous m'avez appris.

Et à tous ceux que j'oublie

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leur famille dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	2
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	5
TABLE DES MATIERES.....	6
LISTE DES ABREVIATIONS.....	7
1. INTRODUCTION.....	8
1.1 La révolution des anticoagulants oraux directs.....	8
1.2 De nouvelles modalités de surveillance biologique pour le médecin généraliste.....	9
1.3 Les AVK face aux AOD en pratique clinique.....	11
1.4 Les médecins généralistes face aux AOD... ..	12
1.5 Objectifs de l'étude.....	13
2. MATERIELS ET METHODES.....	14
2.1 Dessin de l'étude.....	14
2.2 Critères d'inclusion et d'exclusion.....	15
2.3. Critères d'évaluation.....	15
2.4 Statistiques.....	17
3. RESULTATS.....	18
3.1. Description de la population.....	18
3.2. Etude des pratiques concernant la gestion des complications.....	20
3.3 Etude des pratiques sur la surveillance biologique.....	21
3.4 Etude des pratiques sur le relais AVK-AOD et AOD-AVK.....	21
3.5 Visite d'un délégué de l'assurance maladie.....	22
4. DISCUSSION.....	28
5. CONCLUSION.....	32
BIBLIOGRAPHIE.....	33.
ANNEXES.....	36
Annexe 1 : caractéristiques des anticoagulants oraux directs.....	37
Annexe 2 : tableau récapitulatif des études AOD versus warfarine dans la FA non valvulaire.....	38

<i>Annexe 3 : prise en charge d'une hémorragie ou d'une chirurgie urgente sous dabigatran ou rivaroxaban. Recommandations du Groupe d'intérêt d'hémostase péri-opératoire.....</i>	<i>39</i>
<i>Annexe 4 : modalités du relais AVK-AOD.....</i>	<i>44</i>
<i>Annexe 5 : questionnaire « patient » : étude des pratiques des anticoagulants oraux directs en médecine générale.....</i>	<i>45</i>
<i>Annexe 6 : questionnaire « médecin » : surveillance biologiques d'un traitement AOD et pratique du relais AOD-AVK et AVK-AOD en médecine générale.....</i>	<i>49</i>
<i>Annexe 7 : résultats partielles de l'étude « Dabigatran versus Warfarin in patients with atrial fibrillation » New England 2009.....</i>	<i>50</i>
RESUME.....	51

LISTE DES ABREVIATIONS

AAP : antiagrégant plaquettaire

AIT : accident ischémique transitoire

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament

AOD : anticoagulants oraux directs

AOMI : artérite oblitérante des membres inférieurs

AVK : anti vitamine K

AVC : accident vasculaire cérébral

CNAM : caisse nationale d'assurance maladie

EP : embolie pulmonaire

FA : fibrillation auriculaire

H : Hémorragie

HTA : hypertension artérielle

IDM : infarctus du myocarde

IMC : index de masse corporelle

IRC : insuffisance rénale chronique

NACO : nouveaux anticoagulants oraux

OAP : œdème aiguë pulmonaire

PMSI : programme de médicalisation des systèmes d'information

SNIIRAM : système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie

TCA : temps de céphaline activé

TP : temps de prothrombine

TVP : thrombose veineuse profonde

1. INTRODUCTION

1.1 La révolution des anticoagulants oraux directs:

Le traitement au long cours de la maladie thromboembolique et de la prévention embolique dans la fibrillation auriculaire a longtemps reposé sur une seule classe pharmacologique, les anti-vitamines K (AVK), représentée par trois molécules : la warfarine (Coumadine[®]), l'acénocoumarol (Sintrom[®]) et la fluindione (Previscan[®]) (1).

Ces médicaments ont largement démontré leur efficacité et leur prescription concerne plus d'un million de personnes par an en France (2).

Cependant, ces molécules sont associées à un risque hémorragique majeur, les plaçant au premier rang des accidents iatrogènes avec près de 18 000 hospitalisations et plus de 5000 accidents mortels hémorragiques en France chaque année (3). Ce risque est, entre autres, lié à l'importante variabilité pharmacocinétique et pharmacodynamique de ces molécules, ainsi qu'à un intervalle thérapeutique étroit, rendant complexe l'adaptation des doses.

Une nouvelle classe d'anticoagulants oraux directs (AOD), plus communément appelée nouveaux anticoagulants oraux (NACO), est disponible depuis 2008.

Leur principaux avantages résident dans leur mode d'action ciblé avec une activité inhibitrice spécifique et directe (facteur X activé (rivaroxaban et apixaban) et thrombine (dabigatran)), une grande stabilité pharmacocinétique, l'absence de variabilité inter et intra individuelle, une administration par voie orale et l'absence de suivi biologique (4) (5) (6) (7).

Les propriétés de ces molécules sont résumées dans l'Annexe 1.

Les indications, limitées en premier lieu à la prévention du risque de maladie thromboembolique veineuse dans les suites d'une chirurgie orthopédique, ont été élargies en 2012 au traitement de la maladie thromboembolique et à la prévention d'accidents thromboemboliques dans la FA non valvulaire (8).

Ceci fait suite à plusieurs études randomisées comparant ces nouvelles molécules à la warfarine et qui ont conduit à des résultats probants, tant en terme de sécurité que d'efficacité.

Pour le traitement préventif des accidents thrombo-embolique dans la FA non valvulaire : étude RE-LY (dabigatran) (9) (10) (11), ROCKET-AF (rivaroxaban) (12) et ARISTOTLE (apixaban) (13).

Pour le traitement curatif de la maladie thrombo-embolique : EINSTEIN DVT (14) et EINSTEIN PE (15) (rivaroxaban), RECOVER (dabigatran) (16) AMPLIFY RECOVER (apixaban) (17).

Les résultats de ces différentes études sont résumés dans l'Annexe 2.

1.2 De nouvelles modalités de surveillance biologique pour le médecin

généraliste:

- La place des tests de coagulation:

La Haute Autorité de Santé (HAS) ne recommande pas la prescription d'un bilan d'hémostase dans la surveillance biologique du traitement AOD, du fait notamment d'une variabilité réduite et de la très bonne prédiction de l'effet anticoagulant.

Cependant, même si l'absence de surveillance biologique semble justifiée dans la plupart des cas, la littérature décrit un certain nombre de situations à risque (insuffisance rénale chronique, âge supérieur à 75 ans, poids inférieur à 60 kg, insuffisance hépatique ou polymédication) pour lesquelles la mesure de l'effet anticoagulant pourrait être envisagée afin de dépister un taux plasmatique en dehors de l'intervalle posologique ou potentiellement iatrogène. Cette mesure pourrait également être utile en cas d'acte chirurgical urgent ou d'hémorragie massive (18) (6).

La mesure spécifique de l'effet anticoagulant des AOD repose sur la mesure de l'activité anti Xa pour la surveillance du rivaroxaban et de l'apixaban, et la mesure de l'activité anti IIa ou la réalisation d'un temps de thrombine dilué (Hemoclot) pour la surveillance du dabigatran. Ces tests sont en cours de standardisation et ne sont disponibles que dans de rares laboratoires (6). La réalisation de tests d'hémostase de routine (temps de quick, temps de céphaline active, temps de prothrombine) ne permet que de détecter la présence ou l'absence de la molécule dans le plasma. En effet, les AOD affectent un grand nombre de tests de coagulation du fait de leur mécanisme d'action anti-IIa et anti-Xa. (19).

A ce jour, il n'existe pas de mesure en routine de l'activité anticoagulante, ni d'antidote spécifique. Aucune recommandation officielle des autorités de santé n'est disponible concernant la conduite à tenir dans les situations nécessitant une antagonisation urgente de l'effet anticoagulant. Néanmoins des groupes d'experts (dont le groupe d'intérêt en hémostase péri opératoire) ont proposé des modalités de prise en charge des hémorragies graves (20) ou des chirurgies urgentes (21) en attendant l'arrivée d'un antidote sur le marché. **(Annexe 3)**

- Le bilan rénal:

L'insuffisance rénale chronique représente un important facteur de risque de saignement du fait de l'élimination rénale de tous les AOD.

Le dabigatran est contre indiqué en cas de clairance inférieure à 30 ml/min ; le rivaroxaban et l'apixaban sont contre indiqués en cas de clairance inférieure à 15 ml/min et doivent être utilisés avec prudence en cas de clairance inférieure à 30 ml/min.

Pour limiter ce risque hémorragique, **la HAS recommande (4) :**

- **Avant la mise en route d'un traitement de réaliser un bilan rénal, hépatique et un dosage de l'hémoglobine.**
- **Tous les ans et si besoin en cas d'événement intercurrent de réaliser un bilan rénal, bilan hépatique et un dosage de l'hémoglobine.**

- Tous les 6 mois, si âge >75 ans ou poids <60 kg ou $30 < \text{clairance} < 60$ ml/min, de réaliser un bilan rénal.
- Tous les 3 mois, si $\text{clairance} < 30$ ml/min, de réaliser un bilan rénal.

1.3 Les AVK face aux AOD en pratique clinique:

Même si la prescription des AVK reste majoritaire, on constate depuis 2012 un large recours aux AOD en initiation de traitement et en deuxième intention en relais d'un traitement AVK (3). Deux études, menées et présentées conjointement par l'Agence Nationale de Sécurité du médicament (ANSM) et la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM), ont été réalisées entre 2012 et 2013 et visaient à évaluer, sur 4 mois de suivi, les risques associés aux AOD en comparaison avec la warfarine dans les deux situations de prescription que l'on peut rencontrer :

- En première intention, chez des patients naïfs de tout traitement anticoagulant (étude NACORA)
- En deuxième intention, en cas de relais chez des patients initialement sous AVK (étude NACORA switch).

Ces études ont obtenu des résultats rassurants en montrant qu'il n'y avait pas d'augmentation du taux d'accidents thrombo-emboliques et hémorragiques dans ces deux situations de prescription en comparaison avec les patients traités par warfarine (2).

Malgré ces résultats, La HAS précise que les AVK restent la référence et le traitement de première intention dans la prévention des accidents thromboemboliques en cas de FA non valvulaire chez l'adulte.

Les AOD représentent une alternative aux AVK déjà prescrits dans des situations précises :

- difficulté majeure à maintenir l'INR dans la zone thérapeutique
- survenue d'effets secondaires ou indésirables

- échec thérapeutique
- refus de prise de sang (8).

Les modalités du relais AVK-AOD et AOD-AVK sont résumées dans l'**Annexe 4**.

La prescription des AOD doit donc se référer à des recommandations strictes, qu'ils soient prescrits en première ou deuxième intention.

Dans ce contexte, **le rôle du médecin généraliste apparaît primordial: il a la charge d'effectuer la transition vers ces nouvelles molécules, d'en assurer le suivi, de reconnaître et de prévenir les situations à risques et de déclarer les effets indésirables.**

1.4 Les médecins généralistes face aux AOD:

L'arrivée des AOD sur le marché a placé les médecins généralistes en avant poste dans la gestion des effets indésirables (notamment accidents hémorragiques et chirurgie programmée) et au sein du dispositif thérapeutique. Ils ont dû faire face aux problématiques soulevées par toute nouvelle molécule, et notamment à la particularité des AOD: l'absence de surveillance biologique et d'antidote (22). Ceci a probablement constitué un frein dans la prescription du traitement AOD par les médecins généralistes mais également au manque de recul concernant la tolérance des AOD, du manque d'expérience des médecins face à ces nouvelles molécules et du coût du traitement (75 euros versus 12,50 euros mensuels pour un AVK).

Depuis 2012, les pratiques de prescription des AOD ont évolué chez les médecins généralistes. Ils participent de plus en plus à l'initiation du traitement et pas seulement au renouvellement des prescriptions des cardiologues libéraux ou des médecins hospitaliers (2).

Des actions de sensibilisation sont réalisées régulièrement auprès des médecins par les autorités sanitaires et le ministère de la santé. En effet, en 2013 plus de 10 000 médecins généralistes ont reçu la visite de délégués de l'Assurance maladie pour les sensibiliser à la prescription des AOD : recommandations thérapeutiques, précautions d'usage à suivre

(surveillance de la fonction rénale, situations majorant le risque hémorragique), information et éducation du patient.

Dans ce contexte, il nous a paru intéressant d'étudier en pratique la prescription et le suivi du traitement AOD en médecine générale.

1.5 Objectifs de l'étude:

Nous avons donc entrepris une étude prospective, observationnelle afin d'étudier la prescription et le suivi des anticoagulants oraux directs en médecine générale en Ile-de-France.

L'objectif principal de cette étude était de faire un état des lieux des modalités de prescription et de suivi des patients traités par AOD en médecine générale.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer:

- Les différences entre les patients traités par AOD, « naïf » d'anticoagulation, et les patients traités par AOD après un relais AVK.
- La fréquence du suivi de la fonction rénale.
- La prescription d'un bilan d'hémostase dans le suivi du traitement.
- La pratique du relais AVK-AOD/ AOD-AVK par les médecins généralistes.

2. MATERIELS ET METHODES

2.1 Dessin de l'étude:

Nous avons entrepris une étude prospective, observationnelle, multicentrique. Les données ont été recueillies en Ile-de-France du 1er Mai 2013 au 1 er Décembre 2014.

Les participants à l'étude étaient des médecins généralistes rattachés aux Universités de Médecine d'Ile-de-France (Paris Descartes, Pierre et Marie curie, Paris Diderot, Paris Sud, Simone Veil, Paris Nord, Paris Est Créteil) et leurs internes en stage ambulatoire de niveau 1 dans le cadre de la maquette du DES de médecine générale. La liste des médecins généralistes a été obtenue sur le site internet du DES de médecine générale d'Ile-de-France, section « stage ambulatoire » (23). Les courriels des internes de médecine générale ont été obtenus en contactant le secrétariat de chaque faculté.

Nous avons choisi de faire participer à la fois les médecins généralistes « maitres de stage » et leurs internes afin d'augmenter le taux de participation. Travaillant en binôme lors des consultations, ils avaient ainsi le temps de remplir le questionnaire sans perturber le déroulement de la consultation.

Pour que les patients soient inclus, un traitement par AOD devait leur être administré. Le motif principal de consultation n'était pas nécessairement l'initiation ou le suivi de cette prescription.

Les patients traités par AOD ont ensuite été séparés en deux groupes :

- **Un premier groupe « naïf »** constitué des patients qui n'avaient jamais reçu de traitement anticoagulant préalablement au traitement AOD.
- **Un deuxième groupe « switch AVK-AOD »** constitué des patients ayant reçu précédemment un AVK et ayant bénéficié d'un relais par AOD.

2.2 Critères d'inclusion et d'exclusion:

Les critères d'inclusion ont été définis ainsi :

- âge supérieur à 18 ans
- traitement par un AOD (rivaroxaban, apixaban, dabigatran)
- traitement à visée curative: FA non valvulaire, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde.

Les critères d'exclusion retenus étaient les suivants :

- traitement AOD à visée préventive: traitement préventif de la maladie thromboembolique dans les suites d'une chirurgie orthopédique.

2.3 Critères d'évaluation:

Les données ont été recueillies par le biais de deux questionnaires de pratique.

Un premier questionnaire « patient » a été envoyé par mail aux médecins généralistes et à leurs internes (Annexe 4).

Les données ont été renseignées, de façon anonyme, par le généraliste ou son interne au moment de la consultation.

Ce questionnaire comportait plusieurs parties :

- Données démographiques :
- Âge
- Sexe
- Index de masse corporelle (IMC)
- Antécédents médicaux
- Traitement anticoagulant antérieur

- Renseignement sur le traitement AOD:

- Date de début du traitement
- Indication du traitement
- Médecin initiateur du traitement : généraliste, cardiologue libéral, hospitalier
- Présence d'un anti agrégant plaquettaire (AAP) ou d'amiodarone sur l'ordonnance
- Poursuite des AOD à l'issue de la consultation
- Relais par un autre traitement anticoagulant à l'issue de la consultation (AAP, AVK, héparine)

- Données biologiques:

- Date du dernier bilan biologique
- Résultats du dernier bilan d'hémostase
- Résultats du dernier bilan rénal

- Consultation pour un accident hémorragique sous AOD:

- Localisation du saignement
- Lieu de prise en charge : cabinet ou orientation vers les urgences
- Poursuite du traitement à l'issue de l'incident
- Switch pour une autre molécule (AVK, AAP, héparine)

- Consultation pour une chirurgie programmée:

- Type de chirurgie
- Gestion de la prise en charge par le généraliste ou le spécialiste
- Poursuite du traitement en vue de la chirurgie
- Switch pour une autre molécule (AVK, AAP, héparine)

Puis, un deuxième questionnaire « medecin » a été envoyé par mail (Annexe 5), uniquement aux médecins généralistes pour connaître leurs pratiques de prescription sur:

- La fréquence de surveillance de la fonction rénale
- La prescription d'un bilan d'hémostase dans le suivi
- La pratique du switch AVK-AOD ou AOD-AVK par le généraliste
- Les motifs de ce switch
- La visite d'un délégué de l'Assurance Maladie au sujet des AOD

Ce questionnaire était destiné uniquement aux médecins généralistes. Les internes en stage n'ont pas participé au deuxième recueil de données puisque le questionnaire portait sur les habitudes de prescription du généraliste référent.

Ces deux questionnaires ont été envoyés par mail avec un lien internet réalisé sur Google Form. Plusieurs mails de rappel ont été envoyés pour augmenter le taux de participation.

2.4 Statistiques:

Les variables continues dont la distribution est normale ont été évaluées par le test de Kolmogorov-Smirnov. Elles sont représentées sous forme de moyenne \pm écart-type et ont été comparées avec le test t de Student non apparié ou apparié. Les variables catégorielles sont présentées sous la forme de pourcentages et ont été comparées au moyen du test du chi-carré ou du test de Fisher. Les résultats sont présentés sous forme de moyenne + / - SD pour les analyses détaillées. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative. Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel PRISM, version 5 (Graph Pad, Etats-Unis).

3. RESULTATS

Les questionnaires ont été envoyés à partir du 1^{er} Mai 2013. Le recueil de données a été réalisé jusqu'au 1^{er} Décembre 2014.

Au total, les questionnaires ont été envoyés par mail à 480 médecins généralistes et 135 internes en stage ambulatoire de niveau 1. Nous avons reçu 68 réponses pour le questionnaire « patient » portant sur la prescription et la surveillance des AOD en médecine générale, et 99 réponses pour le questionnaire « médecin », portant sur la surveillance biologique des AOD et la pratique du relais AOD-AVK et AVK-AOD en médecine générale.

Les résultats sont présentés également sous forme de tableaux et graphiques à la fin de ce chapitre.

3.1 Description de la population:

Les données descriptives de la population générale et des deux groupes « switch AVK-AOD » et patients « naïfs » sont résumées dans le **tableau 1**.

- Population générale:

La moyenne d'âge des patients est de 71 ans. 35 % des patients ont plus de 80 ans et 43 % des patients sont de sexe féminin. L'IMC moyen est de 25,2. On retrouve un antécédent d'insuffisance rénale chronique chez près de 4% des patients.

Près de la moitié des patients a reçu un traitement AVK préalablement au traitement AOD (41,2%), peu ont reçu des AAP (2,9%).

L'indication la plus fréquente du traitement AOD est la FA non valvulaire : 82,3% contre 17,7% traités pour une maladie thrombo-embolique (EP ou TVP).

Chez les patients atteints de FA non valvulaire, la moyenne du score de CHADS-VASC 2 est de 1,83 et la moyenne du score de HAS BLED était à 1,23. Dans 34,5%, la FA est permanente.

On constate également que 11% des patients ont une prescription parallèle d'AAP et 19% ont une prescription parallèle d'amiodarone.

Le traitement AOD a été débuté en moyenne dans les 8 derniers mois. Il a été initié par un médecin hospitalier dans 66 % des cas, par un cardiologue dans 42 % des cas et par **un médecin généraliste dans 23,5% des cas.**

Le dernier bilan prescrit date en moyenne de 3,2 mois. **Le TP est prescrit chez 38% des patients** dans le cadre du bilan de surveillance du traitement AOD. **Aucun patient n'avait une clairance inférieure à 30 ml/min**, 22% avaient une clairance inférieure à 60 ml/min.

A l'issue de la consultation, le traitement AOD a été poursuivi dans 89,7% des cas, un relais AVK a été effectué pour 2,9% des patients, un relais AAP a été effectué pour 2,9% des patients et un relais héparine a été effectué pour 1,47 % des patients.

L'information sur le risque hémorragique du traitement a été délivrée auprès de 83% des patients.

- **Comparaison groupe « switch AVK-AOD » versus groupe « naïf »:**

La comparaison des deux groupes de patients « switch AVK-AOD » et « naïfs » révèle une différence significative pour l'âge (75,26 ans versus 67,91 ans pour le groupe « naïfs », $p<0,001$), l'IMC (24,4 versus 28,46 pour le groupe « naïfs », $p<0,001$) et les antécédents d'insuffisance rénale chronique (10,7% versus 0% pour le groupe « naïfs », $p=0,04$), concernant le taux de patients traités pour une FA non valvulaire (92,8% versus 75% pour le groupe « naïfs », $p=0,006$) et pour une maladie thrombo-embolique (0% versus 30% pour le groupe « naïfs », $p=0,001$), pour le score de CHADS-VASC 2 (2,2 versus 1,57 pour le groupe « naïfs », $p=0,04$), sur la survenue d'accidents hémorragiques (10,7 % versus 5% pour le groupe « naïfs », $p=0,04$) et sur l'information délivrée au patient concernant le risque hémorragique (89% versus 97,5% pour le groupe « naïfs », $p<0,001$).

Au total, les patients du groupe « switch AVK-AOD » présentent significativement plus d'accidents hémorragiques que pour les patients du groupe « naïfs ». Leurs comorbidités sont plus lourdes : moyenne d'âge avancé, antécédent d'insuffisance rénale chronique, scores de CHADS-VASC et HAS BLED plus élevés (non significatif pour le score HAS BLED).

3.2 Etude des pratiques concernant la gestion des complications:

- Les accidents hémorragiques:

Les fréquences de survenue d'accidents hémorragiques et de consultations pour chirurgies programmées sont représentées dans le **tableau 2**.

Dans notre étude, **7,5% des patients inclus dans l'étude ont consulté pour motif d'accident hémorragique :**

- 2 pour hémorragies digestives
- 1 pour hématurie macroscopique
- 2 pour hématomes musculaires post traumatiques.

Dans plus de la moitié des cas (3 patients) la gestion des accidents hémorragiques a été réalisée aux urgences. A l'issue de l'accident hémorragique, **le traitement AOD a été poursuivi chez un patient** et switché pour un traitement AAP pour deux patients. Il n'y a pas eu de relais AVK. **Aucun événement n'a été déclaré à la pharmacovigilance.**

- Chirurgie programmée:

Trois patients ont consulté pour une chirurgie programmée :

- 2 chirurgies orthopédiques
- 1 chirurgie ORL.

La prise en charge a été réalisée par le médecin généraliste dans un tiers des cas. Les autres patients ont été adressés à un spécialiste (cardiologue référent ou à l'anesthésiste). A l'issue de la consultation, le traitement a été poursuivi dans un tiers des cas.

Pour un tiers des patients, le traitement AOD a été switché pour un traitement AVK et dans un tiers des cas par un traitement héparine.

3.3 Etude des pratiques sur la surveillance biologique:

Les pratiques des médecins généralistes concernant la surveillance biologique du traitement AOD (bilan d'hémostase et suivi de la fonction rénale) sont représentées dans le **tableau 3**.

Un bilan d'hémostase, dans le cadre du suivi du traitement AOD, est prescrit par 16,16% des médecins généralistes.

La fonction rénale est contrôlée tous les 3 mois par la moitié des médecins

généralistes (47,47%), tous les 6 mois par un tiers (36,36%), et tous les ans par 8,08 % d'entre eux. La fonction rénale n'est pas surveillée dans 8,08% des cas (**graphique 1**).

3.4 Etude des pratiques sur le relais AVK-AOD et AOD-AVK:

Le **tableau 4** représente les pratiques du relais AOD-AVK et AVK-AOD par les médecins généralistes et les motifs de ces modifications thérapeutiques.

L'enquête a montré que **41,4% des médecins généralistes avaient déjà interrompu un traitement AVK pour le remplacer par un traitement AOD**. Les raisons de ce relais sont principalement liées aux labilités des INR (50,9%) et à la préférence du médecin prescripteur (27,27%). Les accidents hémorragiques et les préférences du patient ne présentent, respectivement, que 5,45% et 16,36% des raisons du relais (**graphique 3**).

Le relais AOD-AVK a déjà été effectué chez 58,59% des médecins généralistes. Les causes les plus fréquentes étaient une préférence du prescripteur (33,33%), la survenue d'accidents hémorragiques (22,22%), la préférence du patient (20,4%) et l'insuffisance rénale (9,2%). Les « autres » causes (14,8%) sont représentées par la survenue d'effets indésirables sous AOD ou un relais hors recommandation HAS (**graphique 4**).

3.5 Visite d'un délégué de l'assurance maladie:

Un délégué de l'assurance maladie a rendu visite à 29,29% des médecins généralistes sur le thème de la place des NACO dans la FA non valvulaire.

Tableau 1-Questionnaire « patient » : caractéristiques des patients traités par AOD.

Caractéristiques	Tous patients N=68	Switch AVK-AOD N=28	Naïfs N=40	p value
Âge, année	71 ± 1,85	75,26 ± 1,74	67,91 ± 2,92	<0,001
Âge > 80 ans	35,29 ± 5,83	34,48 ± 8,90	33,33 ± 7,60	0,92
Sexe Féminin (%)	42,65	35,71	47,50	0,85
IMC	25,19 ± 0,84	24,43 ± 1,30	28,46 ± 4,20	<0,001
Antécédent IRC (%)	4,41	10,70	0	0,0345
Traitement AVK antérieurement (%)	41,18	100	0	
Traitement AAP antérieurement (%)	2,94	0	0	0
Date de début du traitement (mois)	8,10 ± 1,01	9 ± 1,32	6,48 ± 1,32	0,58
FA non valvulaire (%)	82,35	92,86 ± 4,95	75 ± 6,93	<0,001
-Score de CHADS-VASC2	1,83 ± 0,18	2,21 ± 0,27	1,57 ± 0,23	0,04
-Score HAS BLED	1,23 ± 0,11	1,64 ± 0,15	1,02 ± 0,14	0,56
-FA paroxystique (%)	65,45	60,71	77,50	0,34
-FA permanente (%)	34,55	39,29	20	0,23
EP-TVP (%)	17,65	0	30	0,001
Initiation traitement hospitalier (%)	66,18	67,86	65	0,94
Initiation traitement cardiologue (%)	42,65	64,29	27,50	0,65
Initiation traitement généraliste (%)	23,53	3,57	12,50	<0,001
AAP associé (%)	11,76	21,43	23	0,80
Cordarone associé (%)	19,12	21,43	50	0,29
Délai du dernier bilan (mois)	3,19 ± 0,39	3,8 ± 0,72	2,8 ± 0,45	0,12
Clairance < 60 ml/min (%)	22,06	41,67	22,22	0,39
Surveillance TP (%)	38,24	46,43	30,77	0,63
Accidents hémorragiques (%)	7,35	10,71	5	0,041
Chirurgie programmée (%)	4,41	3,57	5	0,40
Poursuite du traitement à l'issue de la consultation (%)	89,71	85,71	92,50	0,09
Relais par AVK (%)	2,94	7,40	2,50	0,003
Relais par AAP (%)	2,94	21,43	5	<0,001
Relais héparine (%)	1,47	3,70	0	0,022
Informations sur le risque hémorragique (%)	83,82	89,29	97,50	<0,001

Les résultats sont exprimés en nombre de patients (pourcentage), en moyenne +/- écart type.
 AAP : anti agrégant plaquettaire; AVK : antivitamine K; EP : embolie pulmonaire ;
 FA : fibrillation auriculaire ; IMC : indice de masse corporelle; IRC : insuffisance rénale chronique; TVP : thrombose veineuse profonde.

Tableau 2-Questionnaire « patient »: accidents hémorragiques et chirurgies programmées.

Gestion des complications	Patients
Accidents hémorragiques (%)	7,35 (N=68)
-Gestion de l'incident en ville (%)	40,00 (N=5)
-Poursuite du traitement (%)	20,00 (N=5)
-Arrêt définitif du traitement (%)	40,00 (N=5)
-Switch par AAP (%)	40,00 (N=5)
-Switch par AVK (%)	0 (N=5)
-Déclaration à la pharmacovigilance (%)	0 (N=5)
Chirurgie programmée (%)	4,41 (N=68)
-Gestion par le généraliste (%)	33,33 (N=3)
-Poursuite du traitement (%)	33,33 (N=3)
-Arrêt du traitement (%)	0 (N=3)
-Relais par AAP (%)	0 (N=3)
-Relais par AVK (%)	33,33 (N=3)
-Relais par héparine (%)	33,33 (N=3)

Les résultats sont exprimés en nombre de patients (pourcentage).

AAP : anti agrégant plaquettaire AVK : antivitamine K .

Tableau 3-Questionnaire « médecin » : pratiques des médecins généralistes dans la surveillance biologique du traitement AOD (bilan d'hémostase, fonction rénale).

Surveillance biologique du traitement AOD	Praticiens N=99
Bilan d'hémostase (%)	16,16
Fonction rénale tous les 3 mois (%)	47,47
Fonction rénale tous les 6 mois (%)	36,36
Fonction rénale tous les ans (%)	8,08
Pas de surveillance rénale (%)	8,08

Les résultats sont exprimés en nombre de praticiens (pourcentage).

Graphique 1-Questionnaire « médecin » : surveillance de la fonction rénale.

SURVEILLANCE DE LA FONCTION RÉNALE

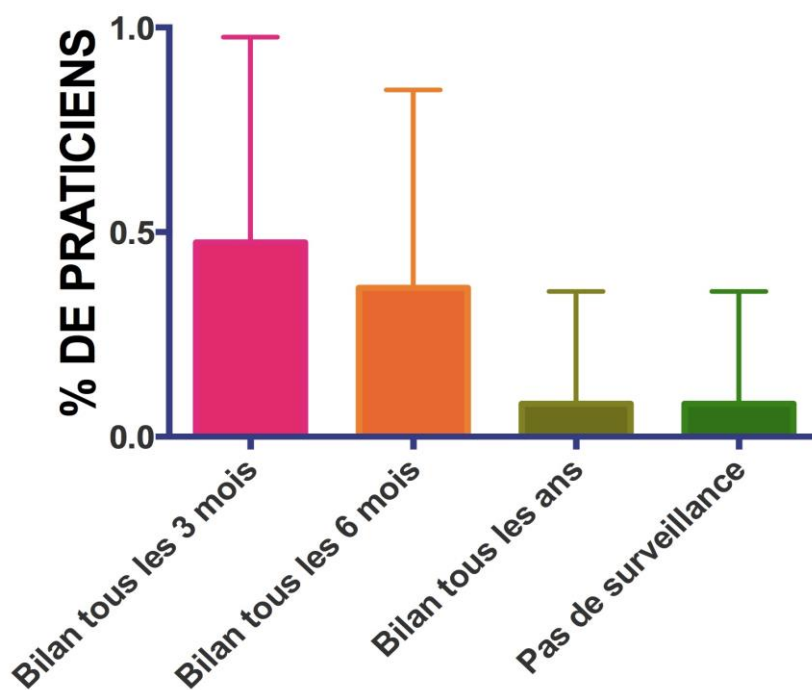


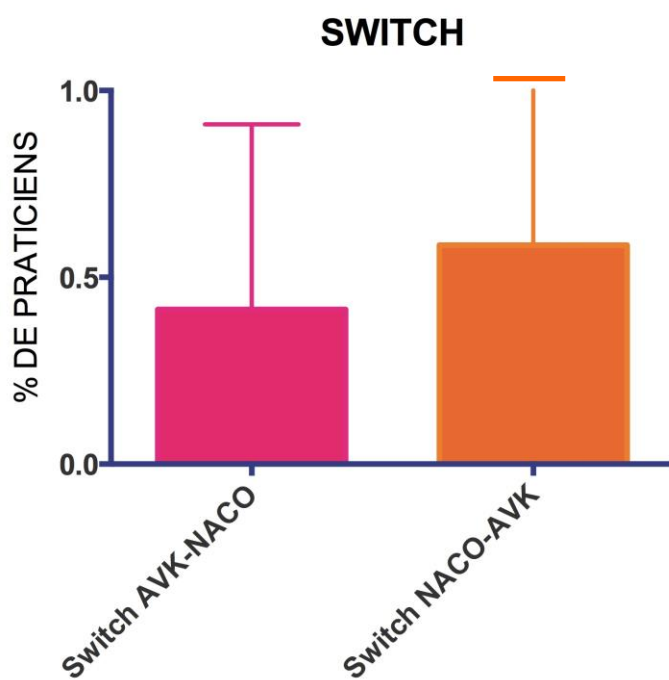
Tableau 4-Questionnaire « médecin » : relais AOD-AVK et AVK-AOD chez les médecins généralistes.

Relais AOD-AVK et AVK-AOD		Praticiens N=99
Relais AVK->AOD (%)		41,41
Relais AOD->AVK (%)		58,59
MOTIFS DU RELAIS AOD-AVK		Praticiens N=54
Préférence patient (%)		20,37
Préférence prescripteur (%)		33,33
Accidents hémorragiques (%)		22,22
Insuffisance rénale (%)		9,26
Autres (%)		14,81
MOTIFS DU RELAIS AVK-AOD		Praticiens N=55
Préférence patient (%)		16,36
Préférence prescripteur (%)		27,27
Accidents hémorragiques (%)		5,45
INR labiles (%)		50,90

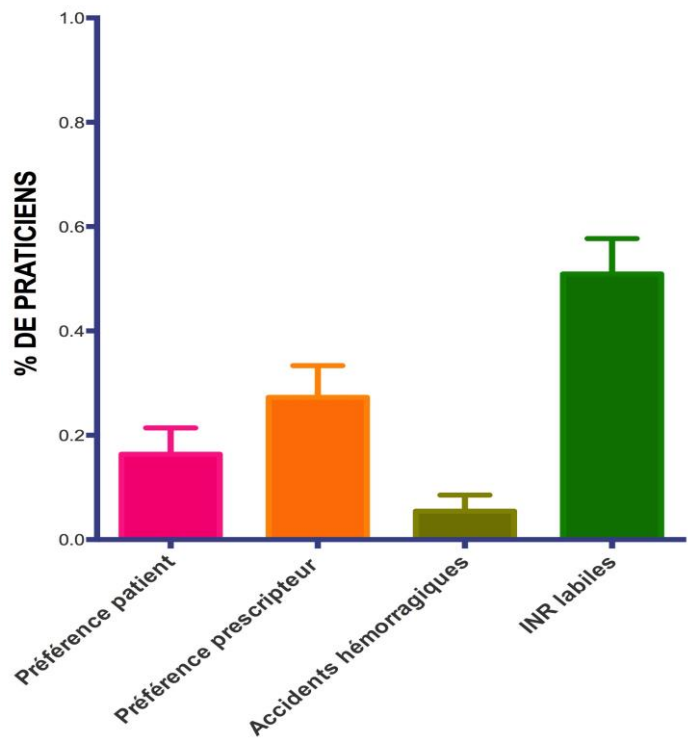
Les résultats sont exprimés en nombre de praticiens (pourcentage).

AOD : anticoagulant direct oral; AVK: antivitamine K.

Graphique 2-Questionnaire « médecin » : pratiques du relais AVK-AOD et AOD-AVK chez les médecins généralistes.

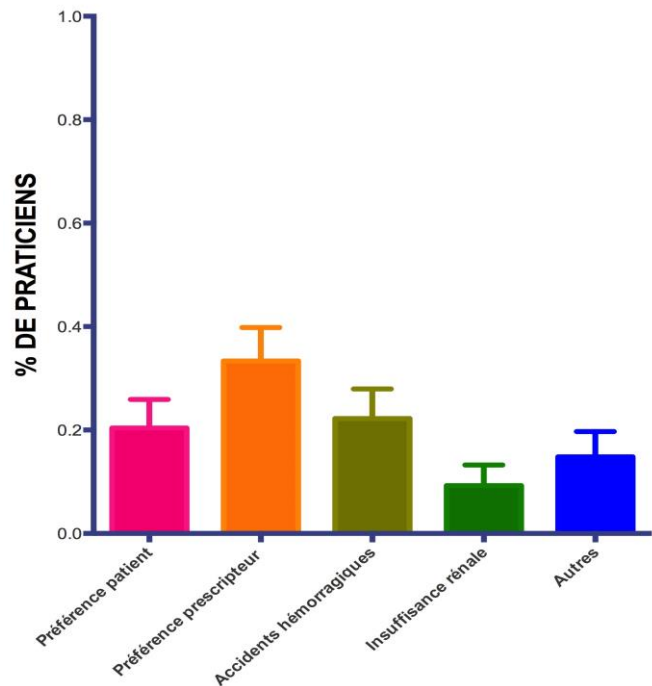


Graphique 3-Questionnaire « médecin » : motifs du relais AVK-AOD chez les médecins généralistes.



Graphique 4-Questionnaire « médecin » : motifs du relais AOD-AVK chez les médecins généralistes.

ÉTIOLOGIES SWITCH AOD->AVK



4. DISCUSSION

Cette étude visait à évaluer les pratiques de prescription et de suivi des AOD en médecine générale. Plusieurs résultats ont été mis en évidence.

1. Les médecins généralistes sont à l'initiative de la prescription du traitement AOD dans près d'un tiers des cas.
2. La prévention des accidents thrombo-emboliques dans la FA non valvulaire représente 82 % des indications de prescriptions d'AOD.
3. Le traitement AOD est prescrit dans des situations où le risque hémorragique est majoré : 36% des patients ont plus de 80 ans, 11% ont une prescription parallèle d'AAP.
4. Cette étude met également en avant la fréquence de prescription d'un bilan biologique dans le cadre de la surveillance du traitement AOD au-delà des indications: le TP est prescrit dans 38 % des cas.
5. Un médecin généraliste sur deux surveille la fonction rénale tous les 3 mois et un sur trois la surveille tous les 6 mois.
6. On constate également que les médecins généralistes peuvent être exposés à la gestion des complications du traitement. En effet près de 8% des patients ont consulté pour un accident hémorragique et près de 5 % ont consulté pour la gestion du traitement AOD avant une chirurgie programmée sur une année.
7. Enfin concernant la pratique du relais, on constate que 42 % des patients étaient traités par AVK préalablement au traitement AOD. La population du groupe « switch AVK-AOD » présentait des comorbidités plus lourdes : âge moyen plus élevé, antécédent d'insuffisance rénale chronique plus fréquent, score de CHADS-VASC 2 et HAS BLED plus élevé. Près d'un praticien sur deux a déjà réalisé un relais AOD-AVK ou AVK-AOD. La préférence du prescripteur, du patient et la survenue d'accidents hémorragiques sont les trois principales causes du relais AOD-AVK.

La labilité des INR et la préférence du prescripteur sont les deux principales raisons du relais AVK-AOD.

Une étude menée entre 2012 et 2013 par l'Assurance maladie, à partir des bases de données du SNIIRAM et du PMSI, analysant les caractéristiques des patients traités par AOD et leur prise en charge médicale montre des résultats similaires à notre étude (2).

Dans cette étude, un infléchissement de la prescription des AOD en première intention chez les médecins généralistes s'est observé à la fin de l'année 2013. Une des explications était la mise en œuvre d'une action de l'assurance maladie depuis l'été 2013 ayant pour thèmes la place des AOD dans la FA non valvulaire, les précautions d'usage à suivre, l'importance d'informer le patient et le coût du traitement AOD supérieur au traitement AVK. Des délégués de l'assurance maladie ont donc rencontré des médecins généralistes dans toute la France. Cela représente dans notre étude près d'un praticien sur trois.

Malgré ces recommandations réservées de la CPAM et de l'HAS, les recommandations internationales ont permis aux AOD de s'imposer en médecine de ville en prescription de relais comme en prescription de première intention. On peut d'ailleurs s'interroger sur la pertinence médico-économique d'une sensibilisation des médecins généralistes sur la différence de coût AOD/AVK au regard de la diminution des complications hémorragiques démontrée dans les études comparant le dabigatran et le rivaroxaban à la warfarine (10) (12) (15), et de la diminution des bilans biologiques mensuels d'hémostase.

Sur ce dernier point, une action de formation pourrait être envisagée afin de diminuer l'incidence de prescription inutile du bilan d'hémostase chez les médecins généralistes, sous la forme d'une formation médicale continue.

Enfin, alors même que la population « switchée » des AVK vers les AOD est une population à plus haut risque hémorragique, les prescripteurs déclarent avoir tendance dans leur pratique à

revenir à un traitement par AVK lorsqu'un patient présente une complication hémorragique sous AOD. Le risque hémorragique est pourtant majoré sous AVK dans toutes les études portant sous les nouveaux anticoagulants (10) (12) (15).

On peut, chez ces patients ayant présenté une complication hémorragique grave sous AOD, s'interroger sur l'indication éventuelle à de nouvelles techniques comme la fermeture d'auricule, dont l'indication encore confidentielle, gagne un segment de plus en plus important sur la base des dernières études (24) (25).

Les études de registre vont dans le même sens que les essais randomisés. Notamment, les données de l'étude observationnelle danoise de 2013 conduite sur deux ans portant sur 18 133 patients, montrent que la survenue d'hémorragie majeure et d'accident thrombo-embolique est similaire entre les groupes de patients traités par dabigatran (quelque soit la posologie) et traités par AVK, mais avec un taux de mortalité, de saignement intra-cranien, d'embolie pulmonaire et d'infarctus du myocarde significativement plus faible dans le groupe dabigatran (26). (Étude résumée dans l'**Annexe 7**).

Concernant les pratiques du switch, plusieurs études se sont penchées sur les bénéfices et les risques d'un relais AVK-AOD. L'étude NACORA-switch, réalisée à partir des données du SNIIRAM et publiée en juin 2014, montre que le risque d'hémorragie majeure, de survenue d'accidents thrombo embolique ou d'infarctus du myocarde à 4 mois de suivi n'est significativement pas différent dans le groupe ayant bénéficié d'un changement de traitement AVK vers un AOD que dans le groupe AVK (2) .

Ces résultats sont comparables à ceux obtenus dans plusieurs études (27) (28).

Si notre étude objective une augmentation significative des accidents hémorragiques dans le groupe « switch AVK-AOD » en comparaison avec les prescriptions d'AOD « naïf de tout traitement anticoagulant préalablement », ceci est expliqué par la présence de comorbidités plus lourdes dans le groupe switché: âge plus avancé, et score de HAS BLED plus élevé.

L'étude souffre des biais inhérent aux registres, d'un faible effectif, de l'absence d'exhaustivité des praticiens, d'avoir particulièrement ciblé des « maitres de stages de médecine générale », qui sont sans doute plus sensibilisés aux nouvelles recommandations, de l'absence de suivi à long terme des patients. Elle représente néanmoins une photographie en 2013-2014 des pratiques en médecine de ville en Ile de France et permet de pointer certaines actions à mettre en œuvre afin d'améliorer la qualité des soins.

5. CONCLUSION

Les AOD s'imposent en médecine de ville, devenant un traitement prescrit et géré de façon adapté par le médecin généraliste. Si la prescription systématique du bilan d'hémostase est encore trop souvent réalisée, la surveillance du bilan rénal et la gestion des « switch » est maîtrisée par les praticiens. La quantité croissante de patients relevant d'un traitement par AOD et la gestion fine des complications du traitement auxquelles est parfois confronté le praticien, incitent à renforcer les actions de formations dans ce domaine.

Des études de registres d'envergure nationale devraient pouvoir cibler les besoins des médecins généralistes dont le rôle, du fait de l'arrivée dans les années à venir d'antidote et de la possibilité de réaliser en ville des tests de surveillance, devrait être de plus en plus important dans la prise en charge de ces patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Delavenne X. Mise au point: Améliorations pharmacologiques apportées par les nouveaux anticoagulants oraux. *New Oral Anticoagulant Pharmacol Engl*. 2013 Sep 1.
2. *Site de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé* (En ligne). Les anticoagulants en France, études et surveillance.
<http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Les-anticoagulants-en-France-Etudes-et-surveillance/%28offset%29/0>.
3. *Site du groupe d'hémostase. Groupe d'Etude de l'Hémostase et de la Thrombose* (En ligne). Rapports études ANSM et CNAMS AOD juillet 2014. Ventes NACO 2008. Recommandations NACO novembre 2013. Chirurgie et gestes invasifs sous NACO: recommandations SFAR et GEHT 2011. Nouveaux anticoagulants et test biologiques. Informations NACO AFSSAPS avril 2012.
http://site.geht.org/UserFiles/file/NACO/ANSM_NACO_ventes%202008_2013.pdf.
4. Mueck W, Stampfuss J, Kubitza D, Becka M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet*. 2014 Jan.
5. Van Blerk M, Bailleul E, Chatelain B, Demulder A, Devreese K, Douxfils J, et al. Influence of dabigatran and rivaroxaban on routine coagulation assays. A nationwide Belgian survey. *Thromb Haemost*. 2014 Sep 18.
6. Gouin-Thibault I. Nouveaux anticoagulants par voie orale: faut-il une surveillance biologique ? *Rev Francoph Lab*. 2012 Feb 1.
7. Samama M-M, Conard J, Flaujac C, Combe S, Horellou M-H. Hétérogénéité pharmacologique des nouveaux anticoagulants. *Pharmacol Heterog New Anticoagulants Engl*. 2011 Jan 1.
8. *Site de la Haute Autorité de Santé* (En ligne). Recommandations nouveaux anticoagulants.

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/fs_bum_naco_v5.pdf.

9. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L, Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. N Engl J Med. 2010 Nov 4.
10. Liakishev AA. [Dabigatran versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. Results of the RE-LY study]. Kardiologia. 2009.
11. Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A, Reilly PA, Varrone J, Wang S, et al. Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. Am Heart J. 2009 May.
12. ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. Am Heart J. 2010 Mar.
13. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2011 août.
14. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 2010 décembre.
15. EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, Lensin AWA, Decousus H, Jacobson BF, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med. 2012 Apr 5.
16. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med. 2009 Dec 10.
17. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013 Aug 29.

18. *Site du groupe d'hémostase. Groupe d'Etude de l'Hémostase et de la Thrombose* (En ligne). Rivaroxaban et tests biologiques médicaux.
http://site.geht.org/UserFiles/file/NACO/Rivaroxaban_tests_biologiques_GEHT.pdf.
19. Yavordios S. Les nouveaux anticoagulants oraux directs : rôle du laboratoire d'hémostase. *New Oral Anticoagulants Role Haemost Lab Engl*. 2014 Jun 1.
20. Samama M m., Conard J, Lillo-Le Louët A. Mise au point: Accidents hémorragiques des nouveaux anticoagulants oraux et examens de la coagulation. *Hemorrhagic Accid New Oral Anticoagulants Coagul Assays Engl*. 2013 Jul 1.
21. Le Saché F, Samama C-M. Mise au point: Urgence chirurgicale chez les patients traités par les nouveaux anticoagulants. *Emerg Surg Patients Treat New Oral Anticoagulants Engl*. 2015 Feb 1.
22. Frappé P, Liébart S. Mise au point: Nouveaux anticoagulants oraux en soins primaires : point de vue du médecin généraliste. *New Oral Anticoagulants Prim Care Gen Pract Point View Engl*. 2013 Sep 1.
23. *Site du DES de médecine générale Ile-de-France* (En ligne). <http://desmgidf.fr/>.
24. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2009 Aug 15.
25. Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, Neuzil P, Kar S. Safety of Percutaneous Left Atrial Appendage Closure Results From the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With AF (PROTECT AF) Clinical Trial and the Continued Access Registry. *Circulation*. 2011 Feb 1.
26. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F, Due KM, Callréus T, Rosenzweig M, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in “real-world” patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jun 4.

27. Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH, Skjøth F, Rosenzweig M, Lip GYH. Bleeding Events Among New Starters and Switchers to Dabigatran Compared with Warfarin in Atrial Fibrillation. *Am J Med*. 2014 Jul 1.
28. Sørensen R, Gislason G, Torp-Pedersen C, Olesen JB, Fosbøl EL, Hvidtfeldt MW, et al. Dabigatran use in Danish atrial fibrillation patients in 2011: a nationwide study. *BMJ Open*. 2013 Jan 1.

ANNEXES

Annexe 1-Caractéristiques des anticoagulants oraux directs.

	Dabigatran (PRADAXA)	Rivaroxaban (XARELTO)	Apixaban (ELIQUIS)
Mécanisme	Inhibiteur direct de la thrombine (facteur IIa)	Inhibiteur direct du facteur Xa	Inhibiteur direct du facteur Xa
Biodisponibilité (%)	6	60-80	50
Délai avant concentration Maximale (h)	3	3	3
Demi-vie (h)	12-17	5-13	9-14
Métabolisme	Hépatique	2/3Hépatique (nécessite CYP 3A4)	Hépatique (nécessite CYP 3A4)
Excrétion	80% rénale 20% biliaire	1/3 rénale (active) 1/3 rénale (métabolite inactif) 1/3 biliaire	25% rénale 75 % fécale
Interactions médicamenteuses	Inhibiteur et inducteur de P-gp CI : prise de quinine	Inhibiteurs-inducteurs de CYP3A4 et de P-gp	Inhibiteur de CYP3A4

INDICATIONS-POSOLOGIES

Anticoagulation après chirurgie orthopédique	2 cp de 110 mg en une prise	10 mg/j	2,5 mgx2/j
FA non valvulaire	150 mg x2/j si IR : 110 mg x2/j CI si clairance<30 ml/min	20 mg/j si IR : 15 mg/j CI si clairance<15 ml/min	5 mgx2/j si IR : 2,5 mg x2/j
Traitement EP, TVP, Prévention des récidives	150 mgx2/j si IR ou âge>80 ans: 110 mgx2/j CI si clairance<30 ml/min	2 cp de 15 mg pdt 3 s. puis 20 mg/j CI si clairance<15 ml/min	Aiguë : 5mgx2/j pdt 7 jours puis 2,5mgx2/j Prévention : 2,5 mgx2/j CI si clairance<15 ml/min

Budnitz DS. N Engl J Med 2011;365:2002-2012

CI: contre indication;CP: comprimé; EP: embolie pulmonaire; FA: fibrillation auriculaire; IR: insuffisance rénale; TVP: thrombose veineuse profonde.

Annexe 2-Tableau récapitulatif des études AOD versus warfarine dans la FA non valvulaire.

	Dabigatran (PRADAXA)			Rivaroxaban (XARELTO)		Apixaban (ELIQUIS)	
	RE-LY			ROCKET AF		ARISTOTLE	
Caractéristiques de l'étude							
Plan	Etude ouverte, randomisée			Randomisée en double aveugle		Randomisée en double aveugle	
Nombre de patients	18 111			14 264		18 201	
Suivi (années)	2			1,9		1,8	
Groupes randomisés	Dose adaptée de wafarine vs doses en aveugle de dabigatran (150 vs 110 mg)			Doses adaptée de wafarine vs rivaroxaban 20 mg		Dose adapée de wafarine vs apixaban 5 mg	
Caractéristiques des patients à l'inclusion							
Âge	71,5 +/- 8,7			73 (65-78)		70 (63-76)	
Hommes (%)	63,6			61,3		64,5	
CHAD2VASC2	2,1			3,5		2,1	
Critères de jugement (%/an)							
DCI	W.	D. 150	D.110	W.	R.	W.	Apixaban
Nombres	6022	6076	6015	7133	7131	9081	9120
		(RR ; IC 95% ; p)	(RR ; IC 95% ; p)		(HR ;IC 95% ; p)		
AVC/embole systémique	1,69	1,11 (0,66 ; 0,53-0,82 ; p non infériorité<0,001, p supériorité<0,001)	1,53 (0,91 ; 0,74-1,11) ; p non infériorité<0,001, p supériorité=0,34)	2,4	2,1 (0,88; 0,74-1,03 ; p non inf<0,001, p sup =0,12)	1,6	1,27 (0,79 ; 0,66-0,95 ; p non infériorité<0,001, p supériorité=0,01)
AVC ischémique				1,42	1,34 (0,94 ; 0,75-1,17 ; p=0,58)	1,05	0,97 (0,92 ; 0,74-1,13 ; p=0,42)
AVC hémorragique	0,38	0,1 (0,26 ; 0,14-0,49 ; p<0,001)	0,12 (0,31 ; 0,17-0,56 ; p<0,001)	0,44	0,26 (0,59; 0,37-0,93; p=0,024)	0,47	0,24 (0,51 ; 0,35-0,75 ; p<0,001)
Hémorragie majeure	3,36	3,11 (0,9 ; 0,81-1,07 ; p=0,31)	2,71 (0,8 ; 0,69-0,93; p=0,003)	3,4	3,6 (p=0,58)	3,09	2,13 (0,69 ; 0,6-0,8 ; p<0,001)
H. intracrânienne	0,74	0,3 (0,4; 0,27-0,6 ; p<0,001)	0,23 (0,31, 0,2-0,47; p<0,001)	0,7	0,5 (0,67; 0,47-0,93; p=0,02	0,8	0,33 (0,42 ; 0,3-0,58 ; p<0,001)
H. extracrânienne	2,67	2,84 (1,07 ; 0,92-1,25 ;p=0,38)	2,51 (0,94 ; 0,8-1,1 ; p=0,45)	--	--	--	--
H. gastro intestinale	1,02	1,51 (1,5 ; 1,19-1,89; p<0,001)	1,12 (1,1 ; 0,86-1,41; p=0,07)	2,2	3,2 (p<0,001)	0,86	0,76 (0,89 ; 0,7-1,15; p=0,37)
IDM	0,53	0,74 (1,38 ; 1-1,91 ; p=0,048)	0,72 (1,35 ; 0,98-1,03; p=0,13)	1,1	0,9 (0,81 ; 0,63-1,06 ; p=0,12)	0,61	0,53 (0,88 ; 0,66-1,17; p=0,37)
Décès toutes causes	4,13	3,64 (0,88 ; 0,77-1 ; p=0,051)	3,75 (0,91 ; 0,8-1,03 ; p=0,13)	2,2	1,9 (0,85; 0,7-1,02, p=0,07		3,52 (0,89 ; 0,80-0,99, p=0,047)
% arrêt en fin de suivi	10,2	15,5	14,5	22,2	23,7	27,5	25,3
% arrêt /an	5,1	7,8	7,3	11,7	12,5	15,3	14,1

AVC : accident vasculaire cérébral ; D : dabigatran ; H : hémorragie ; IDM : infarctus du myocarde ;
R : rivaroxaban ; W : warfarine.

Annexe 3-Prise en charge d'une hémorragie ou d'une chirurgie urgente sous dabigatran ou rivaroxaban. Recommandations du Groupe d'Intérêt d'Hémostase péri-opératoire.



**Prise en charge d'un patient traité par
dabigatran ou rivaroxaban, au long cours
présentant une hémorragie ou
nécessitant une chirurgie urgente**

Gilles Pernod et Pierre Albaladejo,

pour le



Mise en garde

Ce texte concerne la prise en charge des hémorragies graves et de la chirurgie urgente pour des patients bénéficiant d'un traitement par dabigatran ou rivaroxaban dans un schéma curatif (hors prévention en chirurgie orthopédique majeure).

L'absence de données dans ces situations ne permet pas d'émettre des recommandations, mais seulement des propositions pour la meilleure gestion possible. Une validation de ces protocoles sera nécessaire.

Il est proposé de doser la concentration plasmatique des médicaments. En l'absence de dosage spécifique, il est proposé de définir les conduites à tenir sur la base de tests classiques (TP/TCA). Il s'agit d'une solution dégradée, les tests classiques ne permettant pas d'évaluer réellement les concentrations précises d'anticoagulant. La détermination des seuils hémostatiques est empirique.

En fonction de nouvelles données cliniques, ces propositions sont susceptibles d'évoluer.



CHIRURGIE URGENTE, PRISE EN CHARGE DES HÉMORRAGIES ET NACO

Dans tous les cas:

- **NOTER** : âge, poids, nom du médicament, dose, nombre de prises par jour, heure de la dernière prise, indication
- **PRELEVER** :
 - créatininémie (calculer une clairance selon Cockcroft)
 - dosage spécifique:
 - temps de thrombine modifié pour dabigatran
 - activité antiXa spécifique pour le rivaroxaban
- **CONTACTER LE LABORATOIRE D'HÉMOSTASE** pour informer du niveau d'urgence et discuter des examens et prélèvements à effectuer
- **INTERROMPRE LE TRAITEMENT**

Une comédication par de l'aspirine ne change rien au raisonnement
La surveillance postopératoire doit être prolongée



[Dabigatran] ≤ 30 ng/ml

• Opérer

30 ng/ml < [Dabigatran] ≤ 200 ng/ml

• Attendre jusqu'à 12 h* puis nouveau dosage**
ou (si délai incompatible avec l'urgence)
• Opérer, si saignement anormal : antagoniser l'effet anti-coagulant***

200 ng/ml < [Dabigatran] ≤ 400 ng/ml

• Attendre 12 – 24 h puis nouveau dosage**
ou (si délai incompatible avec l'urgence)
• Retarder au maximum l'intervention
• Discuter la dialyse, notamment si Cockcroft < 50 ml/mn
• Opérer, si saignement anormal : antagoniser***

[Dabigatran] > 400 ng/ml

• Surdosage – Risque hémorragique majeur
• Discuter la dialyse avant la chirurgie



En cas d'insuffisance rénale sévère, la demi-vie du dabigatran est nettement augmentée

*Il n'est pas possible de déterminer avec précision le délai d'obtention d'un seuil de 30 ng/ml, d'où la mention « jusqu'à 12 h »

**Ce deuxième dosage peut permettre d'estimer le temps nécessaire à l'obtention du seuil de 30 ng/ml

***Cette proposition s'applique essentiellement aux situations d'urgence où l'on ne peut pas attendre :

- CCP=25-50 UI/kg ou FEIBA=30-50 UI/Kg en fonction de la disponibilité
- Pas de données disponibles sur le risque thrombotique de fortes doses de CCP ou de FEIBA, chez ces patients
- L'antagonisation par CCP ou FEIBA ne corrige pas complètement les anomalies biologiques de l'hémostase
- Le rFVIIa n'est pas envisagé en première intention

Version 2.0, 22, 02, 2013

[Rivaroxaban] ≤ 30 ng/ml

• Opérer

30 ng/ml < [Rivaroxaban] ≤ 200ng/ml

• Attendre jusqu'à 12 h* puis nouveau dosage**
ou (si délai incompatible avec l'urgence)
• Opérer, si saignement anormal : antagoniser l'effet anti-coagulant***

200ng/ml < [Rivaroxaban] ≤ 400 ng/ml

• Attendre 12 – 24 h puis nouveau dosage**
ou (si délai incompatible avec l'urgence)
• Retarder au maximum l'intervention
• Opérer, si saignement anormal : antagoniser***

[Rivaroxaban] > 400 ng/ml

• Surdosage – Risque hémorragique majeur



*Il n'est pas possible de déterminer avec précision le délai d'obtention d'un seuil de 30 ng/ml, d'où la mention « jusqu'à 12 h »

**Ce deuxième dosage peut permettre d'estimer le temps nécessaire à l'obtention du seuil de 30 ng/ml

***Cette proposition s'applique essentiellement dans les situations d'urgence où l'on ne peut pas attendre :

- CCP=25-50 UI/kg ou FEIBA=30-50 UI/Kg en fonction de la disponibilité
- Pas de données disponibles sur le risque thrombotique de fortes doses de CCP ou de FEIBA
- L'antagonisation par CCP ou FEIBA ne corrige pas complètement les anomalies biologiques de l'hémostase
- Le rFVIIa n'est pas envisagé en première intention

**Il s'agit d'une solution dégradée en cas d'indisponibilité immédiate de dosage spécifique.
Elle ne garantit pas de manière formelle l'absence de complications hémorragiques**

Ratio TCA ≤ 1.2 et ratio TQ ≤ 1.2 (TP $\geq 70 - 80 \%$)	<ul style="list-style-type: none"> Opérer
Ratio $1.2 < \text{TCA} \leq 1.5$ ou ratio TQ > 1.2 (TP $< 70 - 80 \%$)	<ul style="list-style-type: none"> Attendre jusqu'à 12 h* et obtenir un dosage spécifique / nouveau TP-TCA ou (si délai incompatible avec l'urgence) Opérer, si saignement anormal : antagoniser **
TCA > 1.5	<ul style="list-style-type: none"> Attendre 12 – 24 h et obtenir un dosage spécifique / nouveau TP-TCA ou (si délai incompatible avec l'urgence) Si Cockcroft $< 50 \text{ ml/mn}$, obtenir un dosage spécifique, pour dépister un surdosage et/ou discuter une dialyse Retarder au maximum l'intervention Opérer, si saignement anormal : antagoniser**

En cas d'insuffisance rénale sévère, la demi-vie du dabigatran est nettement augmentée

Le TQ dénomme le temps de Quick, duquel est dérivé le TP

* Il n'est pas possible de déterminer avec précision le délai d'obtention d'un seuil TCA ≤ 1.2 et ratio TQ ≤ 1.2 (TP $\geq 70-80 \%$), d'où la mention « jusqu'à 12 h »

** Cette proposition s'applique essentiellement dans les situations d'urgence où l'on ne peut pas attendre:

- CCP=25-50 UI/kg ou FEIBA=30-50 UI/kg en fonction de la disponibilité
- Pas de données disponibles sur le risque thrombotique de fortes doses de CCP ou de FEIBA, chez ces patients
- L'antagonisation par CCP ou FEIBA ne corrige pas complètement les anomalies biologiques de l'hémostase
- Le rFVIIa n'est pas envisagé en première intention

Remarque : Les TP-TCA peuvent être perturbés pour d'autres raisons que l'anticoagulant. On pourra recourir, dans un second temps, à l'analyse du temps de thrombine (TT), si disponible, qui s'il est normal, permet d'exclure la présence de dabigatran.

**Il s'agit d'une solution dégradée en cas d'indisponibilité immédiate de dosage spécifique.
Elle ne garantit pas de manière formelle l'absence de complications hémorragiques**

Ratio TCA ≤ 1.2 et ratio TQ ≤ 1.2 (TP $\geq 70 - 80 \%$)	<ul style="list-style-type: none"> Opérer
Ratio $1.2 < \text{TCA} \leq 1.5$ ou ratio TQ > 1.2 (TP $< 70 - 80 \%$)	<ul style="list-style-type: none"> Attendre jusqu'à 12 h* et obtenir un dosage spécifique / nouveau TP-TCA ou (si délai incompatible avec l'urgence) Opérer, si saignement anormal : antagoniser **
TCA > 1.5	<ul style="list-style-type: none"> Attendre 12 – 24 h et obtenir un dosage spécifique pour dépister un vrai surdosage ou (si délai incompatible avec l'urgence) Retarder au maximum l'intervention Opérer, si saignement anormal : antagoniser**

Le TQ dénomme le temps de Quick, duquel est dérivé le TP

* Il n'est pas possible de déterminer avec précision le délai d'obtention d'un seuil TCA ≤ 1.2 et TP $\geq 70-80 \%$, d'où la mention « jusqu'à 12 h »

** Cette proposition s'applique essentiellement dans les situations d'urgence où l'on ne peut pas attendre:

- CCP=25-50 UI/kg ou FEIBA=30-50 UI/kg en fonction de la disponibilité
- Pas de données disponibles sur le risque thrombotique de fortes doses de CCP ou de FEIBA, chez ces patients
- La réversion par PPSB ou FEIBA ne corrige pas complètement les anomalies biologiques de l'hémostase
- Le rFVIIa est une option en dernier recours

Remarque : Les TP-TCA peuvent être perturbés pour d'autres raisons que l'anticoagulant. On pourra recourir, dans un second temps, à l'analyse de l'activité antiXa, si disponible, qui si elle est normale, permet d'envisager une concentration de rivaroxaban $< 30 \text{ ng/ml}$.

Hémorragie dans un organe critique
(intracérébral, sous dural aigu, intra-oculaire...)

- 1) FEIBA® 30-50 UI / kg*
- ou
- 2) CCP 50 UI / kg*

Hémorragie grave selon la définition HAS 2008
(hors cas précédent)

- Si []** ≤ 30 ng / ml : pas d'antagonisation
- Privilégier un geste hémostatique si réalisable
- Si pas de geste hémostatique immédiat et si []** > 30 ng / ml
- ▶ **Discuter l'antagonisation***** (pas toujours nécessaire)



* Fonction de la disponibilité. Pas de données disponibles sur le risque thrombotique des fortes doses de CCP ou de FEIBA, chez ces patients
** [] signifie concentration
*** CCP=25-50 UI/kg ou FEIBA=30-50 UI/Kg
Le rFVIIa n'est pas envisagé en première intention

Il s'agit d'une solution dégradée en cas d'indisponibilité immédiate de dosage spécifique

Hémorragie dans un organe critique
(intracérébral, sous dural aigu, intra-oculaire...)

- 1) FEIBA® 30-50 UI / kg *
- ou
- 2) CCP 50 UI / kg*

Hémorragie grave selon la définition HAS 2008
(hors cas précédent)

- Si ratio TCA ≤ 1.2 et ratio TQ ≤ 1.2 (TP ≥ 70 - 80 %) : pas d'antagonisation
- Privilégier un geste hémostatique si réalisable
- Si pas de geste hémostatique immédiat
- Et si ratio TCA > 1.2 (isolé) ou ratio TQ > 1.2 (TP < 70 - 80 %)
- ▶ **Discuter l'antagonisation**** (pas toujours nécessaire) et obtenir un dosage spécifique



* Fonction de la disponibilité. Pas de données disponibles sur le risque thrombotique des fortes doses de CCP ou de FEIBA, chez ces patients
** CCP=25-50 UI/kg ou FEIBA=30-50 UI/Kg
Le rFVIIa n'est pas envisagé en première intention

Annexe 4-Modalités du relais AVK-AOD.

Dabigatran	Rivaroxaban
Relais des AVK par dabigatran/rivaroxaban : en fonction de l'INR	
<u>Arrêt de l'AVK avant le début du traitement par dabigatran/rivaroxaban :</u>	
Le traitement par dabigatran peut être instauré une fois que l'INR est ≤ 2	Le traitement par rivaroxaban peut être instauré une fois que l'INR est ≤ 3
Relais du dabigatran/rivaroxaban par un AVK : en fonction de la clairance de la créatinine ou de l'INR	
<u>Début de l'AVK (posologie initiale standard) avant l'arrêt du dabigatran/rivaroxaban :</u>	
<ul style="list-style-type: none"> - Clcr ≥ 50 mL/min : 3 jours avant - $30 \text{ mL/min} \leq \text{Clcr} < 50 \text{ mL/min}$: 2 jours avant 	Jusqu'à ce que l'INR avant la dose suivante soit ≥ 2
<u>Mesures fiables de l'INR après interruption du traitement :</u>	
48 heures au moins après la dernière dose de dabigatran	24 heures au moins après la dernière dose de rivaroxaban

Annexe 5-Questionnaire « patient » : études des pratiques des anticoagulants oraux directs en médecine générale.

1. Sexe

- ☐ ☐ Homme
- ☐ ☐ Femme

2. Année de naissance

3. Date de début du traitement

4. Molécule

- ☐ ☐ Rivaroxaban (xarelto)
- ☐ ☐ Dabigatran (pradaxa)
- ☐ ☐ Apixaban (eliquis)

5. Traitement antérieur

- ☐ ☐ Aucun
- ☐ ☐ AVK
- ☐ ☐ AAP
- ☐ ☐ Héparine

6. Pathologie

- ☐ ☐ Thrombose veineuse profonde
- ☐ ☐ Embolie pulmonaire
- ☐ ☐ ACFA

7. S'il s'agit d'une FA

- ☐ ☐ Paroxystique
- ☐ ☐ Permanente

8. Score de CHADS

- ☐ ☐ Insuffisance cardiaque, dysfonction VG
- ☐ ☐ HTA
- ☐ ☐ Âge > 75 ans
- ☐ ☐ Diabète
- ☐ ☐ AVC/AIT
- ☐ ☐ Pathologie vasculaire (IDM,AOMI)
- ☐ ☐ Âge entre 65-74 ans
- ☐ ☐ Sexe féminin

9. Score HAS BLED

- ☐ ☐ HTA
- ☐ ☐ Anomalie de la fonction rénale
- ☐ ☐ Anomalie de la fonction hépatique
- ☐ ☐ AVC
- ☐ ☐ Hémorragie
- ☐ ☐ INR instables
- ☐ ☐ Âge > 65 ans
- ☐ ☐ Drogues
- ☐ ☐ Alcool

10. Traitement introduit par

- ☐ ☐ Généraliste
- ☐ ☐ Cardiologue libéral
- ☐ ☐ Hospitalier
- ☐ ☐ Médecin vasculaire

11. Antécédents

- ☐ ☐ Insuffisance rénale chronique

12. Poids

13. Taille

14. Traitement associé

- ☐ ☐ Aspegic
- ☐ ☐ Cordarone
- ☐ ☐ Plavix
- ☐ ☐ Efient
- ☐ ☐ Brilique

15. Date du dernier bilan biologique

Kaliémie

Clairance

TP

HB

Plaquettes

17. Accidents hémorragiques sous nouveaux anticoagulants

Si NON passer à la question 25

- ☐ ☐ Oui
- ☐ ☐ Non

18. Localisation de l'accident hémorragique

19. Gestion de l'incident

- ☐ ☐ Ville
- ☐ ☐ SAU
- ☐ ☐ Réanimation

20. Déclaration à la pharmacovigilance

- ☐ ☐ OUI
- ☐ ☐ NON

21. A l'issue de la consultation, poursuite du traitement

- ☐ ☐ OUI
- ☐ ☐ NON

22. Modification de la posologie

- ☐ ☐ OUI
- ☐ ☐ NON

23. Switch par une autre molécule

- ☐ ☐ OUI
- ☐ ☐ NON

Si oui par

- ☐ ☐ AAP
- ☐ ☐ AVK
- ☐ ☐ Héparine

24. Cause probable de l'incident

- ☐ ☐ Aléa thérapeutique
- ☐ ☐ Mauvaise observance
- ☐ ☐ Interaction médicamenteuse

25. Chirurgie programmée

Si non passer à la question 29

- ☐ ☐ OUI
- ☐ ☐ NON

Type de chirurgie =

26. Gestion du traitement en vue de la chirurgie

- ☐ ☐ Au cabinet
- ☐ ☐ Adressé au spécialiste

27. Arrêt du traitement

- ☐ ☐ OUI
- ☐ ☐ NON

Délais (Jours)=

28. Relais

- ☐ ☐ OUI
- ☐ ☐ NON
- ☐ ☐ AVK
- ☐ ☐ HEPARINE
- ☐ ☐ AAP

29. Information délivrée au patient sur le risque hémorragique liée au traitement

- ☐ ☐ OUI
- ☐ ☐ NON

30. A l'issue de la consultation :

- ☐ ☐ Poursuite du traitement
- ☐ ☐ Arrêt du traitement
- ☐ ☐ Relais par AAP
- ☐ ☐ Relais par AVK
- ☐ ☐ Relais par héparine

Annexe 6-Questionnaire « médecin » : surveillance biologiques d'un traitement AOD et pratique du relais AOD-AVK et AVK-AOD en médecine générale.

1. Chez vos patients traités par AOD (dabigatran, rivaroxaban, apixaban): vous surveillez leur fonction rénale:

- ☐ ☐ Tous les 3 mois
- ☐ ☐ Tous les 6 mois
- ☐ ☐ Tous les ans

2. Prescrivez-vous un bilan d'hémostase dans le suivi du traitement AOD?

- ☐ ☐ Oui
- ☐ ☐ Non

3. Avez-vous déjà switcher un AOD pour un AVK ?

- ☐ ☐ Oui
- ☐ ☐ Non

4. Si oui, pour quelle raison?

- ☐ ☐ Préférence du patient
- ☐ ☐ Accident hémorragique
- ☐ ☐ Préférence du prescripteur
- ☐ ☐ Réponse libre :

5. Avez-vous déjà switcher un AVK pour un AOD?

- ☐ ☐ Oui
- ☐ ☐ Non

6. Si oui, pour quelle raison?

- ☐ ☐ Préférence du patient
- ☐ ☐ Préférence du prescripteur
- ☐ ☐ INR labiles
- ☐ ☐ Accidents hémorragiques

7. Avez-vous reçu la visite d'un délégué de l'assurance maladie concernant les AOD?

- ☐ ☐ Oui
- ☐ ☐ Non

Annexe 7-Résultats partielles de l'étude « *Dabigatran versus Warfarin in patients with atrial fibrillation* » New England 2009. (26)

Evenements	Dabigatran 110 mg	Dabigatran 150 mg	Warfarin (W)	Dabigatran 110 mg vs W.	Dabigatran 150 mg vs W.
Hémorragie majeure	2,71 %	3,11 %	3,36 %	IC: 0,80 (0,69-0,93) p=0,003	IC: 0,93 (0,81-1,07) P=0,31
H. Intracranienne	0,23 %	0,30 %	0,74 %	IC: 0,31 (0,2-0,47) p<0,001	IC: 0,40 (0,27-0,60) p=0,002
AVC ou accidents thrombo embolique	1,53 %	1,11 %	1,69 %	IC: 0,91 (0,74-1,11) p<0,001	IC: 0,66 (0,53-0,82) p<0,001
IDM	0,72 %	0,74 %	0,53 %	IC: 1,35 (0,98-1,87) p=0,07	IC: 1,38 (1,00-1,91) p=0,048
Embolie pulmonaire	0,12 %	0,15 %	0,09 %	IC: 1,26 (0,57-2,78) p=0,56	IC: 1,61 (0,76-3,42) p=0,21:

AVC : accident vasculaire cérébral ; IC : intervalle de confiance ; IDM : infarctus du myocarde ; H : hémorragie ; W : warfarine.

RESUME

Titre : PRESCRIPTION ET SUIVI DES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS EN MEDECINE GENERALE

Introduction : Les anticoagulants oraux directs sont recommandés dans la prise en charge de la fibrillation atriale et représentent de plus en plus une alternative au traitement AVK dans la maladie thrombo-embolique. Le médecin généraliste se retrouve au centre de la prise en charge de ces patients et est amené à prescrire et surveiller cette nouvelle classe thérapeutique.

Objectif principal : Réaliser un état des lieux des modalités de prescription et de suivi des patients traités par AOD en médecine générale.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude observationnelle, prospective, réalisée en Ile-de-France entre Mai 2013 et Décembre 2014. Deux questionnaires ont été adressés à 480 médecins généralistes afin d'évaluer les pratiques, et notamment la fréquence du suivi de la fonction rénale, du bilan d'hémostase, de la pratique du relais AOD-AVK et AVK-AOD.

Résultats : Au total, 169 questionnaires ont été recueillis. Les médecins généralistes sont à l'initiative de la prescription chez un tiers des patients traités par AOD. Ces praticiens sont amenés à être exposés aux complications ou aux situations à risque (4% de chirurgies programmées et 8% d'accidents hémorragiques). Plus de la moitié des généralistes prescrivent un bilan rénal tous les 3 mois et 16% continuent de prescrire un bilan d'hémostase dans le suivi. Près d'un patient sur deux était sous AVK préalablement au traitement AOD et représente un groupe de patients à plus haut risque hémorragique. 40 % des médecins généralistes reconnaissent avoir déjà effectués un relais AVK-AOD. Dans la moitié des cas le motif était la difficulté à équilibrer l'INR. A l'inverse 60 % des médecins généralistes ont déjà effectué un relais AOD-AVK. Les deux principales causes étaient la préférence du prescripteur et la préférence du patient.

Conclusion : Les AOD s'imposent en médecine de ville, devenant un traitement prescrit et géré de façon adaptée par le médecin généraliste. Si la prescription systématique du bilan d'hémostase est encore trop souvent réalisée, la surveillance du bilan rénal et la gestion des « switch » sont maîtrisées par les praticiens. La quantité croissante de patients relevant d'un traitement par AOD et la gestion fine des complications du traitement auxquelles est parfois confronté le praticien appellent à renforcer les actions de formation sur ce domaine.

Mots clés : anticoagulants oraux directs, médecins généralistes, anti vitamine K, fibrillation auriculaire.

Faculté de médecine Paris V René Descartes

15 rue de l'école de médecine

75006 Paris